



1968

341697

C07D 217/14 // A61K 31/47

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

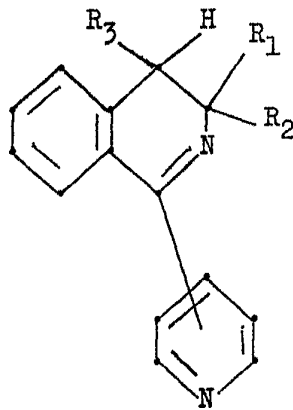
a favor de;

DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana residente en Biberach an der Riss (Republica Federal Alemana) por;

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVAS DIHIDRO-1-PIRIDIL-ISOQUINOLEINAS"

Memoria Descriptiva

El presente invento se refiere a un procedimiento para la producción de nuevas dihidro-1-piridil-isoquinoleínas de la fórmula general





341697

en que el resto piridina está unido en la posición 3 ó 4 con el anillo de isoquinoleína, así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiologicamente tolerables.

15

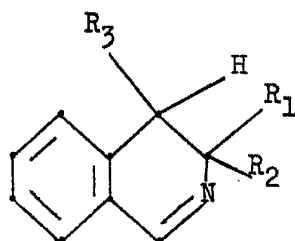
En esta fórmula representan:

R₁ y R₂ que pueden ser iguales o diferentes, un grupo alcoholo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y

R₃ un átomo de hidrogeno o un grupo alcoholo inferior.

20

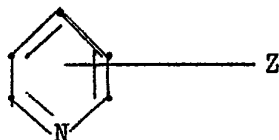
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar una 3,4-dihidroisoquinoleína de la fórmula general



II

25

en la cual R₁, R₂, R₃ tienen los significados antes indicados, con un compuesto organo-metalico de la fórmula general



III,

30

donde Z, en posición 3 ó 4, representa un átomo de litio o el grupo MgHal (Hal = un átomo de halogeno). Para la reacción son especialmente adecuados el 3- o el 4-piridil-litio.

35

La reacción se lleva a cabo en disolventes inertes adecuados, como éter, hidrocarburos o mezclas de los mismos, opcionalmente en una atmosfera inerte y, de preferencia, a temperaturas entre -80 y +50°. Es apropiado entonces trabajar con un exceso de 0,1 a 2 moles del compuesto organo-metalico. La mezcla de reacción se sigue tratando de acuerdo con los métodos usualmente empleados con compuestos organo-metalicos.

40



1968
341697

45 Cuando se lleva a cabo la anterior reacción, se origina una mezcla de las dihidro y las correspondientes tetrahidro-l-piridil-isoquinoleínas de la fórmula general I. La dihidro-l-piridil-isoquinoleína puede separarse, por ejemplo, por destilación fraccionada, por medio de métodos cromatograficos o por cristalización fraccionada de las bases libres o de las sales correspondientes. Para la formación de sales son adecuados ácidos inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados o los ácidos orgánicos, tales como el acético, el oxálico y el maléico.

50 Durante o después del tratamiento la mezcla de reacción puede también convertirse en dihidro-l-piridil-isoquinoleínas uniformes de fórmula general I por deshidrogenación. De este modo, puede aumentarse el rendimiento en producto final deseado y simplificarse su purificación.

55 Como agente de deshidrogenación para la conversión de la mezcla en dihidro-compuestos pueden considerarse agentes oxidantes, tales por ejemplo, como iodo, acetato de mercurio-(II), opcionalmente junto con una sal de ácido etilendiaminatetra-acético, N-bromo-succinimida, bicromatos alcalinos, óxido de cromo-(VI), dióxido de manganeso, nitrobenzeno, ferricianuro potásico y ácido nítrico
60 sin embargo, también pueden usarse catalizadores de deshidrogenación, tales como paladio sobre carbón, platino sobre carbón o níquel Raney.

65 La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas que fluctúan desde la ambiente a aproximadamente 250°, eligiéndose la temperatura de la reacción de acuerdo con el agente deshidrogenante empleado. Así, cuando se emplea N-bromo-succinimida, la temperatura

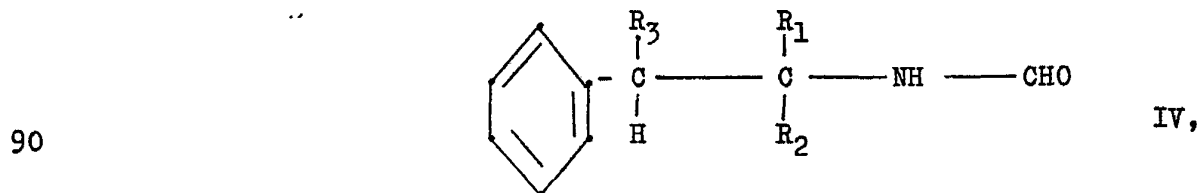


341697

70 ambiente será bastante para obtener buenos rendimientos; cuando se use todo, acetato de mercurio o bicromatos alcalinos, la reacción se llevará a cabo apropiadamente en baño maria, mientras que la deshidrogenación mediante nitrobenceno se realiza ventajosamente a temperaturas entre 150 y 200°. La deshidrogenación por medio de catalizadores de deshidrogenación se realiza adecuadamente a temperaturas entre 150 y 200°.

75 La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, que se elige así mismo de acuerdo con la temperatura de reacción requerida. Si se requieren temperaturas de más de 150°, el naftaleno puede servir, por ejemplo, como disolvente; a temperaturas inferiores pueden usarse, por ejemplo, etanol, ácido acético glacial, benceno y similares. Cuando se use un dióxido de manganeso es ventajoso deshidrogenar en disolventes inertes tales como benceno, tolueno o xileno a la temperatura de reflujo del disolvente empleado y separando el agua que se forma durante la reacción.

85 Las 3,4-dihidroisoquinoleínas- de la fórmula general II usadas como materiales de partida se obtienen por ciclación de la N-formil-beta-fenil-etilaminas de la fórmula general



en que los grupos R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados, por medio de agentes de condensación, por ejemplo, por medio de ácido polifosforico. Los compuestos de la fórmula IV pueden ob-



341697

95 tenerse de acuerdo con J. Ritter y col. , J. Am. Chem. Soc. 70
4048 (1.948).

Los compuestos de la formula I de acuerdo con el invento
pueden servir como productos intermedios para la producción de
productos farmaceuticos, pero poseen de por sí también valiosas
100 propiedades farmacologicas: poseen en parte acción espasmolítica
y analgesica; sin embargo, sobre todo buena actividad antiflogística
y antipiretica.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar el invento
pero sin limitarlo.

105 Ejemplo 1

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-3,4-dihidroisoquinoleína

A una solución de n-butil-litio (preparada a partir de 1,4 g. c
de litio y 9,3 g. de cloruro de n-butilo- en 100 ml. de éter ab-
soluta) se añaden gota a gota aproximadamente 15,8 g de 4-bromo-
110 piridina bruta (de aproximadamente 90%) disueltos en 150 ml. de
éter seco a aproximadamente -40°. La mezcla se agita durante 20
minutos a -40°, luego se enfría a -75° y se añade gota a gota
lentamente a ella una solución de 7,95 g de 3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinoleína en 100 ml. de éter absoluto. Después de que la
115 mezcla se deja reposar durante 2 días en el baño de enfriamiento
que se calienta lentamente, se calienta durante 8 horas y media
a reflujo y se descompone, después de enfriar en un baño de hielo,
con 200 ml, de agua helada. La fase etérica se separa, se seca y se
evapora. El residuo se fracciona con vacío, aislandose las frac-
120 ciones de p.de eb 0,01-0,02 ; 108-150°; por recristalización en
ligroina y acetato de etilo, obteniendose 1,3 g. de la dihidroiso-



soquinoleína antes mencionada de p. de f. 167°.

341697

Ejemplo 2

3,3-dimetil-1-(3-piridil)-3,4-dihidroisoquinoleína

125 Una solución de n-butil-litio (preparada a partir de 1,05 g. de litio y 7,0 g. de cloruro de n-butilo y 100 ml. de éter absoluto se hace reaccionar bajo nitrógeno a -40° con 12 g. de 3-bromopiridina en 50 ml. de éter absoluto. Después de dos horas, se añade gota a gota a -40° C. una solución de 7,95 g. de 3,3-dimetil-

130 3,4-dihidroisoquinoleína en 100 ml. de éter absoluto, se deja que la mezcla se deshiele durante la noche y luego se hierve durante 5 horas a reflujo. Se sigue tratando como se ha descrito en el ejemplo anterior. Por destilación fraccionada se obtienen 4,1 g. del producto de reacción (p. eb. 0,07 mm Hg; 110-142°) que se calienta

135 con 4 g. de níquel Raney en 20 g. de naftaleno a 190-200° durante 10 horas. Después de dejar enfriar, se disuelve en cloroformo se separa el catalizador por filtración, y después de evaporar el disolvente, el residuo se recoge en éter y se extrae varias veces con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se alcalinizan por medio de solución diluida de hidróxido sódico y se extraen con cloruro de metileno. El producto obtenido de la fase orgánica se destila con alto vacío (p. eb. 0,05 mm Hg; 115-118°). Después de recristalizar en ligroína se obtienen 1,8 g. de la dihidroisoquinoleína antes mencionada de p. de f. 94°. El diclor-

140 hidrato funde a 220° (desc.).

145

Ejemplo 3

3-etil-3-metil-1-(3-piridil)-3,4-dihidro-isoquinoleína



1968

341697

De modo anlogo al método descrito en el ejemplo 2 se prepara una solución de 3-piridil-litio a partir de 1,4 g. de litio 9,3 g. de cloruro de n-butilo y 15,8 g. de 3-bromo-piridina en 150 ml. de éter absoluto. A -40° se añade gota a gota y lentamente una solución de 8,65 g. de 3-etil-3-metil-3,4-dihidroisquinoleína (preparada por condensación de N-metilen-1-fenil-2-metilbutilamina-(2) con ácido polifosforico a 3-etil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisquinoleína (p. de eb. 13 mm Hg : 127-129°) deshidrogenado mediante oxido de cromo-(VI) en ácido acético) en 80 ml. de éter absoluto la mezcla se deja reposar durante la noche en el baño de enfriamiento y se calienta durante dos horas a reflujo. Luego la mezcla de reacción se descompone con agua-helada a aproximadamente 0°.

La fase organica, junto con los extractos etéricos de la fase acuosa, se seca y se evapora. El producto obtenido se destila, la fracción de p. de eb. 0,03 mm Hg : 116-140° se recoge en 40 ml. de ácido acético glacial, se añade gota a gota una solución de 5 g. de oxido de cromo-(VI) en 10 ml. de agua y 90 ml de ácido acético glacial a temperatura ambiente y se deja a la mezcla reposar durante la noche. Después de calentar dos horas a 70-80° se vierte sobre hielo, se alcaliniza por amoniaco concentrado y se extrae con éter. La solución etérica se seca, se evapora y el aceite que queda se destila con alto vacio. Se obtienen 2,1 g. de la mencionada 3,4-dihidro-isoquinoleína en forma de un aceite amarillo claro de p. de eb. 127-129° (0,03 Torr.)

Ejemplo 4



341697

3,3-dimetil-1-(4-piridil)-3,4-dihidroisoquinoleína

175 A una solución de n-butil-litio en 180 ml. de éter absoluto
(preparada a partir de 2,8 g de litio y 18,6 g. de cloruro de n-
butilo) se añaden gota a gota a aproximadamente -40° 31,6 g. de
4-bromopiridina disueltos en 250 ml. de éter seco. Se agita, enton-
ces durante 20 minutos a -40°, se enfria a -75° y se añad^e gota
180 a gota, lentamente, una solución de 15,9 g de 3,3-dimetil-3,4-dihid-
droisoquinoleína en 150 ml. de éter absoluto. Después de que la mez-
cla se ha dejado reposar durante dos días en un baño de enfriamien-
to que se vá deshelando lentamente, se calienta durante 5 horas
a reflujo, se enfria en el baño de hielo y se descompon^e con agua/
185 helada. La fase etérica se separa, se seca y se evapora. El re-
siduo se fracciona con vacío. La fracción que hierve de 112-138°
(0,025 Torr.) se recoge en 100 ml. de ácido acético glacial y se
le añade gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de 8 g
de anhídrido cromico en 200 ml. de ácido acético glacial y 40 ml.
190 de agua. Después de agitar durante varias horas, se deja que re-
pose la mezcla durante un total de 20 horas y luego se calienta
hasta 80° durante una hora.

Se vierte sobre hielo, se alcaliniza fuertemente con amonia-
co y se extrar con cloruro de metileno. El residuo del extracto
195 organico se recrystaliza en ligroína y se obtienen 4,9 g. de la
mencionada dihidro-isoquinoleína de p. de f. 169-170°.

Ejemplo 5

3,3-dimetil-1-(3-piridil)-3,4-dihidro-isoquinoleína

200 Una solución de n-butil-litio (preparada a partir de 14 g.
de virutas de litio, 9,3 g. de cloruro de n-butilo en 50 ml. de



1968

341697

éter absoluto) se hace reaccionar a -45° y bajo atmosfera de nitrógeno con una solución de 15,8 g. de 3-bromo-piridina en 50 ml. de éter absoluto. Después de 2 horas y media, la mezcla se enfria a -75° . A esta mezcla se la añade gota a gota una solución de 8,0 g. de 3,3-dimetil-3,4-dihidro-isoquinoleína en 100 ml. de éter absoluto. La mezcla se deja deshelar durante la noche, luego se hierve durante 8 horas a reflujo y se sigue tratando como se ha descrito en el ejemplo 1. Por destilación con alto vacío se obtienen 6,8 g. del producto de reacción de p. de eb. $0,12$ mm Hg : 143-160°. Se disuelve en 150 ml. de benceno. A esta solución se añaden 16,0 g. de dioxano de manganeso recién precipitado, secado a una temperatura de 125° con vacío y trompa de agua, se calienta a reflujo la mezcla durante 6 horas mientras se separa continuamente el agua que se forma. La parte orgánica se separa por filtración y se lava con benceno. Los filtrados unidos se concentran con vacío. El aceite restante da por destilación fraccionada 2,7 g. del citado compuesto con un p. de eb. $0,03$ mm Hg: 111-114° y un p. de f., después de recristalización en éter de petróleo de 93-94°. El p. de f. del diclorhidrato es de 220° (desc.).

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 16 de Junio de 1.966 con el número T 31 377 IVb/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

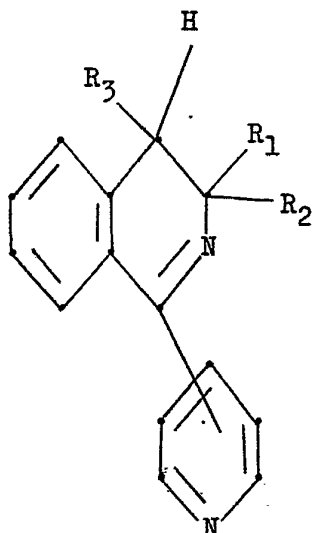
REIVINDICACIONES

1).- Un procedimiento para la producción de nuevas dihidro-1-piridil-isoquinoleínas de la fórmula general



341697

230

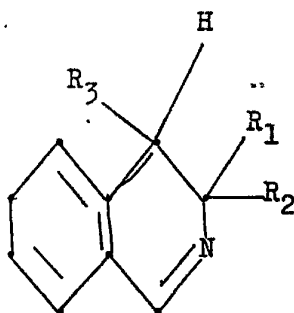


I,

235

donde el resto de piridina está unido en las posiciones 3 ó 4 con el anillo de isoquinoleína y en que los grupos R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcohilo inferior que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, y R_3 representan un átomo de hidrogeno o un grupo alcohilo inferior, así como de sus sales de adición, con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables haciendo reaccionar una 3,4-dihidroisoquinoleína de la fórmula general

245



II,

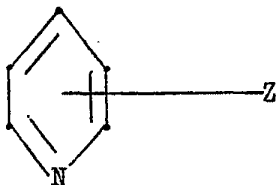
250

en que los grupos R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados, con un compuesto organo-metalico de fórmula general



341697

255



III,

260 donde Z en posiciones 3 ó 4 representa el átomo de litio o el grupo MgHal (Hal= un átomo de halogeno) y separar la dihidro-1-piridil-isoquinoleína del producto de la reacción así obtenido que consiste en las correspondientes dihidro- y tetrahidro-1-piridil-isoquinoleínas por métodos físicos u, opcionalmente, deshidrogenar la mezcla para obtener un compuesto homogéneo de dihidro-1-piridil-isoquinoleína y/o convertir el compuesto así obtenido si se desea, en una sal fisiológicamente tolerable por medio de un ácido inorgánico o una base, según métodos usuales.

265 2).- Procedimiento según la reivindicación 1ª, realizada la reacción en un disolvente inerte a temperaturas entre -80º y +50º preferiblemente bajo atmosfera inerte.

270 3).- Procedimiento según la reivindicación 1ª. que llevada a cabo la deshidrogenación subsiguiente de la mezcla por medio de catalizadores metálicos que tienen efecto deshidrogenante o por medio de agentes deshidrogenantes químicos.

275 4).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVAS DIHIDRO-1-PIRIDIL-ISOQUINOLEINAS"



341697

Esta Memoria consta de 12 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 de Junio de 1967

